



## Патогенетические аспекты изменений глазного дна при артериальной гипертензии.

1. Жалалова Д.З.

Received 28<sup>th</sup> Sep 2023,  
Accepted 28<sup>th</sup> Oct 2023,  
Online 2<sup>nd</sup> Nov 2023

Самаркандский государственный  
медицинский университет<sup>1</sup>

**Annotation:** *Сосудистая сеть сетчатки в основном происходит от центральной артерии сетчатки (ЦАС), первой внутриглазной ветви глазного артериального ствола. ЦАС проникает через зрительный нерв и затем входит в глаз через центральную часть зрительного диска, где разделяется на две основные ветви. Эти ветви далее разделяются на артериолы, которые обеспечивают кровоснабжение периферических частей сетчатки.*

**Key words:** Каждая артериола обеспечивает кровоснабжение внутреннего нервного слоя одной четверти сетчатки. ЦАС является конечным сосудом, и при ее закупорке происходит внезапная слепота.

Сосудистая сеть сетчатки в основном происходит от центральной артерии сетчатки (ЦАС), первой внутриглазной ветви глазного артериального ствола. ЦАС проникает через зрительный нерв и затем входит в глаз через центральную часть зрительного диска, где разделяется на две основные ветви. Эти ветви далее разделяются на артериолы, которые обеспечивают кровоснабжение периферических частей сетчатки. Каждая артериола обеспечивает кровоснабжение внутреннего нервного слоя одной четверти сетчатки. ЦАС является конечным сосудом, и при ее закупорке происходит внезапная слепота. Крупные сосуды находятся во внутренней части сетчатки, ближе к внутренней ограничивающей мембране. Артериолы формируют два слоя капилляров: поверхностную сосудистую сеть, расположенную в слое нервных волокон и слое ганглиевых клеток, и глубокую капиллярную сеть, которая находится глубже внутреннего ядерного слоя. Развитие оптической когерентной томографии с ангиографией (ОСТА) помогло лучше понять сложность сосудистой сети сетчатки, ведь ее сосуды имеют диаметр всего 100-300 мкм. Кроме того, были выявлены промежуточная капиллярная плеть, находящаяся между поверхностной сетью и глубокой капиллярной сетью, и радиальная перипапиллярная капиллярная сеть, обеспечивающая кровоснабжение слоя нервных волокон сетчатки. Пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) и наружные слои сетчатки питаются за счет диффузии из хориокапиллярной сосудистой сети и отделены от нее гематоретинальным барьером (ГРБ). Присутствие ГРБ предотвращает протечку макромолекул и других потенциально

вредных веществ в сетчатку. Помимо первичной и вторичной гипертензии, есть и другие факторы, которые играют важную роль в развитии ГР. Распространенность ГР выше среди представителей афро-карибской расы по сравнению с европейцами и среди женщин по сравнению с мужчинами. Генетические факторы также могут играть роль, и определенные генотипы связаны с повышенным риском развития ГР.

Сосуды сетчатки обладают отличительными особенностями, которые отличают их от других кровеносных сосудов: отсутствие симпатической нервной иннервации, ауторегуляция кровотока и наличие гемато-ретиального барьера. Таким образом, увеличение артериального давления (АД) непосредственно передается сосудам, которые сначала сужаются. Однако дальнейшее увеличение АД нарушает этот компенсаторный тонус и приводит к повреждению мышечного слоя и эндотелия. Сосудистый спазм. Несмотря на значительное внимание, уделяемое артериальной гипертензии и ее осложнениям, патогенез ГР, особенно начало поражений, до сих пор не полностью понят. Считается, что первые изменения, которые происходят в ответ на повышенное АД в сосудах сетчатки, - это сосудистый спазм и увеличение вазомоторного тонуса, что проявляется как общее сужение сосудов. Это следствие местной регуляции кровотока и попытки контроля объема крови в сосудистой постели с помощью миогенных и метаболических механизмов. С момента проведения исследования ARIC (Риск атеросклероза в общинах) артериовенозное отношение (AVR) является наиболее широко используемым методом оценки общего сосудистого вазоконстрикции сетчатки. Он основан на диаметрах эквивалентных ЦАС (CRAE) и центральной вены сетчатки (ЦВС), что обозначается как ретиальный венозный эквивалент (CRVE). Исследование 223 субъектов, из которых 86 были нормотензивными, а 137 имели начальную гипертензию (вплоть до 1 года с момента первого появления), показало, что у людей с гипертензией были более низкие CRAE и AVR, в то время как существенной разницы в CRVE не наблюдалось. Кроме того, пациенты с гипертензией и ретинопатией показали более высокие показатели жесткости артерий, выраженные показатели пульсовой волной (PWV) и аортального индекса аугментации (AIx). Также более низкий AVR прогнозирует увеличение 3-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Другое исследование доказало, что снижение CRAE и увеличение CRVE коррелируют с более высоким средним АД. Это указывает на уменьшение светового сечения сосудов при гипертензии. Несогласованные данные относительно увеличения диаметра вен при гипертензии или его отсутствия могут свидетельствовать о том, что расширение вен связано с ретиальной ишемией и гипоперфузией, которые появляются позже при ГР. Постоянно повышающееся АД приводит к артериосклерозу. Это приводит к увеличению сопротивления кровотока и снижению перфузии, а следовательно, к ишемии сетчатки. Кроме того, артериосклеротические изменения вызывают несколько модификаций в структуре сосудов, такие как утолщение интимы, гиперплазия медиа-стенки и гиалиновое дегенерирование. При офтальмоскопии эти изменения проявляются как фокальное и диффузное сужение артериальной стенки (похожие на симптомы «серебряной» или «медной» проволоки), сопровождаемое артериовенозным "сдавлением", которое является результатом увеличенного давления, навязанного венолам измененными артериолами. "Сдавление" связано как с текущим, так и с предшествующим АД, что свидетельствует о его постоянстве и долгосрочной характеристике гипертензии. Наблюдения, проведенные Чженгом и др., показали, что увеличение извитости артериол и венул в сетчатке также связано с хронической гипертензией. Когда гипертензия плохо контролируется или достигает крайне высоких значений, повреждение

продвигается дальше. Со временем это может привести к разрушению гемато-ретиального барьера, появлению кровоизлияний, жировых экссудатов и ватообразных очагов, что является признаками ишемии слоя нервных волокон сетчатки. Также у людей с гипертензией выявляют меньшее количество перифовеальных артериол и венул, что может указывать на постепенное васкулярное закупоривание и некроз. В случае развитой стадии ГБ может возникнуть увеличение внутричерепного давления (ВЧД). Когда повышенное давление цереброспинальной жидкости навязывается на головку зрительного нерва и его сосуды, это приводит к ишемии и отеку зрительного диска (папиллемеде).

Представленная патогенезом последовательность изменений, кажется, отражает каскад изменений, происходящих в ходе развития гипертензивной ретинопатии. Однако недавние исследования предполагают, что весь процесс может быть гораздо более сложным. Поражения, видимые на дне глаза, могут возникать в разной последовательности; например, наличие кровоизлияний не всегда предшествует общему сосудистому сужению. Кроме того, артериальное стенозирование наблюдается среди лиц без гипертензии как результат изменений в калибре сосудов сетчатки (сужение артериол и расширение венул). Большой мета-анализ на группе из 10 229 субъектов указывает на то, что эти изменения в диаметре сосудов сетчатки связаны с повышенным риском развития гипертензии, которая развивается в течение до 10 лет после начала этих изменений. Это наблюдение подтверждает теорию, что изменения в микроциркуляции сетчатки могут предшествовать артериальной гипертензии. Уменьшение калибра артериол также коррелирует с более старшим возрастом и низким весом при рождении, а также с более высоким гематокритом, белым кровяным счетом и количеством тромбоцитов. Мета-анализ, проведенный Чью и соавторами, доказал, что существует тесная связь между уменьшением диаметра как ретинальных артериол, так и центральной ретинальной артерии и гипертензией, и что каждое повышение среднего артериального давления на 10 мм ртутного столба связано с уменьшением среднего диаметра ретинальных артериол на 3 мкм. Это уменьшение происходит потому, что повышенное артериальное давление вызывает постепенное энтропическое перестроение артериол, что приводит к уменьшению наружного и внутреннего диаметра сосуда. В патогенезе ГР участвует несколько механизмов. Один из них - повышенный уровень оксидативного стресса, выраженный увеличением плазменных маркеров, таких как гамма-глутамилтрансфераза и ферритин. Другие важные патомеханизмы - это низкоскоростное воспаление (увеличение высокочувствительного С-реактивного белка, который является маркером системного низкоскоростного воспаления и коррелирует с распространенностью и тяжестью гипертензивной ретинопатии) и повышенная активация тромбоцитов (присутствие гипертензивной ретинопатии положительно коррелирует с уровнем 11-дегидро-ТХВ2 в моче, биохимическим маркером активации тромбоцитов). Гипертензия повреждает сосудистый эндотелий, который находится на границе между кровью и межтканевыми пространствами. Его основная роль заключается в контроле вазорегуляции, гемостаза и воспаления. Оксид азота (NO), имеющий важное значение для вазодилатации, производится эндотелиальными клетками. Наблюдение за ретинальным кровотоком после внутривенного введения NG-монометил-L-аргинина (ингибитор азотокислотсинтазы) у групп нормотензивных и гипертензивных пациентов показало значительные изменения. В группе с гипертензией кровотока не изменился, тогда как у группы нормотензивных пациентов кровотока значительно снизился. Это указывает на уменьшенную роль азотокислот-зависимой вазодилатации в регуляции кровотока у пациентов с гипертензией и

нарушенной функцией эндотелия. Это было дополнительно подтверждено в группе с гипертонией повышенным уровнем фактора фон Виллебранда, вещества, которое накапливается в эндотелиальных клетках, и повышенной концентрацией ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, CD143), связанного с их мембранами.

Неоваскуляризация может играть важную роль в патогенезе гипертензивной ретинопатии. Ангиогенез в основном контролируется тесным балансом между проаиогенными и антиаиогенными факторами. Патологические механизмы, такие как ишемия, гипоксия и воспаление, вызывающие повреждение эндотелия, могут способствовать неоваскуляризации. Следует подчеркнуть, что ишемия и гипоксия сетчатки являются важными компонентами гипертензивной ретинопатии. Обзор от 2012 года подчеркивает потенциальную роль семейства факторов роста сосудистого эндотелия (VEGF) в патогенезе гипертензивной ретинопатии. Один из самых известных членов этой семьи, VEGF-A, играет ключевую роль в неоваскуляризации и является основным фактором васкулярной проницаемости, увеличение которого коррелирует с гипертонией. VEGF также является ранним маркером повреждения сосудистого эндотелия. Изменения его концентрации могут быть значимыми для ранней диагностики пациентов с осложнениями микроциркуляции, такими как гипертензивная ретинопатия. Это дополнительно подтверждается увеличением уровня VEGF в плазме у гипертонических пациентов с ретинопатией. VEGF может высвобождаться в ответ на гипоксией вызванный повреждением слоя нервных волокон и активацией AT1-R. Доклад из 2016 года первым описал пациента с пролиферативной ретинопатией в ходе тяжелой неконтролируемой гипертонии.

Гипертензивная ретинопатия проходит следующие фазы:

Фаза вазоконстрикции. На этой стадии начинают действовать местные авторегуляторные механизмы. Это вызывает вазоспазм и сужение артериол сетчатки, что проявляется уменьшением отношения артериол к венуле (нормальное значение = 2:3). У пациентов пожилого возраста с артериосклерозом развивается фокусное сужение артериол, так как пораженные сосудистые сегменты не могут подвергаться сужению.

Фаза склероза. Постоянное увеличение АД вызывает определенные изменения в стенке сосуда: интима – утолщение; медиа – гиперплазия; стенка артериол - гиалиновая дегенерация.

Это приводит к тяжелой форме артериолярного сужения, изменениям в сосудисто-венозных пересечениях и расширению и усилению светового отражения (серебряные и медные провода). Изменения в сосудисто-венозных пересечениях происходят, когда утолщенная артериола пересекает вену и, следовательно, сдавливает ее, так как сосуды имеют общую оболочку. Вена, в свою очередь, выглядит расширенной и извилистой за AV-пересечением.

Экссудативная фаза. Наблюдается у пациентов с сильным повышением АД; характеризуется нарушением гемато-головного барьера и протеканием крови и плазмы в стенке сосуда, что нарушает авторегуляторные механизмы. На этой стадии возникают признаки ретинального повреждения, такие как кровоизлияния в сетчатку (в форме пламени и точечные пятна), образование твёрдых экссудатов, некроз гладких мышц и ишемия сетчатки (хлопьевидные пятна).

Злокачественная гипертензия. Тяжелая внутричерепная гипертензия приводит к ишемии и отеку зрительного нерва (папиледеме). Также возникает фибринозное некроза артериол хориоиды, приводящее к сегментарной инфаркции хориоидальных капилляров. Это приводит к: пятнам Эльшнига: Когда над ними располагается желтая пигментированная эпителиальная оболочка сетчатки (RPE); полосе Сигриста: гиперплазия RPE над инфарктами хориоиды;



отслоению нейросенсорного RPE. Эти признаки называются хориодопатией. Понтремоли и соавторы исследовали генетические факторы, связанные с ГР, и выяснили, что удаление аллеля фермента превращения ангиотензина связано с повышенным риском развития ГР. Курение считается сильно связанным с тяжелой или злокачественной ГР, как было исследовано Полтером и соавторами. Почечная дисфункция (постоянная микроальбуминурия и низкий клиренс креатинина) у пациентов показала свою информативность как маркер ГР и повреждения органов-мишеней. Уккая и соавторы выявили ассоциацию с плазменным лептином. Было отмечено, что уровень плазменного лептина был выше у пациентов с ГР, и предположено, что это связано с повреждением сосудистого эндотелия. McDonald представил доказательства, утверждая, что в случае ГР ETA-рецепторы, связанные с гладкой мышцей артериальных сосудов, служат как медиаторы вазоконстрикции в микроциркуляторном русле сетчатки. Определены два подтипа рецепторов для эндотелина (ET): рецептор эндотелина А (ETA) и рецептор эндотелина В (ETB), классифицированные на основе их различной аффинности к молекулам ET и их распределения в тканях. В капиллярных слоях сетчатки ET-1 рассматривается как потенциальный сигнальный молекул от "эндотелия-перицита", однако точные механизмы, лежащие в основе регуляции функции перицитов, остаются неясными. Антагонисты ET-рецепторов играют ключевую роль в определении клеточной активности и патологических последствий этих вазоактивных пептидов. Препарат Bosentan, как недавно разработанный неселективный антагонист ET-рецепторов, блокирует как ET-A-, так и ET-B-рецепторы.

Исследования с использованием Bosentan показали снижение артериального давления у животных с гипертонией, а также у пациентов, страдающих от ГБ и застойной сердечной недостаточностью. Таким образом, микроциркуляция сетчатки при ГБ, в основном, регулируется локальными молекулами, способными сужать или расширять сосуды, которые вырабатываются эндотелием сосудов, нейронами и глией. Среди этих регуляторных факторов, семейство эндотелиальных (ET) пептидов, обладающих вазоконстрикторными свойствами, играет важную роль в авторегуляции микрососудов сетчатки при гипертонии и в системной регуляции АД. Marek-Trzonkowska и соавторы, изучали развитие ГР, фокусируясь на определении дисбаланса между про- и антиангиогенными факторами в контексте АГ. Их исследования касаются связи между гипертонией и ГР с низкими уровнями проангиогенных факторов в крови и одновременным увеличением продукции ангиогенез-ингибиторов.

Роль эндотелиального фактора в формировании ГР при АГ известна, в частности, в его влиянии на эндотелиальную функцию и изменения в структуре кровеносных сосудов. Характерной особенностью ГР являются утолщение и реструктурирование стенок артерий, а также увеличение соотношения "сосудистая стенка - просвет" сосудов. Процесс потери прекапиллярных артериол и капилляров, известный как "микрососудистое или капиллярное разрежение", характерен для ГР. Исследования также указывают на важную роль ангиогенеза в развитии микроциркуляторных изменений при гипертонии. Нарушения в ангиогенезе во время развития эмбрионального периода могут вызвать недоразвитие микроциркуляторного русла и способствовать возникновению гипертонии. Также стоит отметить, что гипертония может быть вызвана антиангиогенной терапией, направленной на подавление роста сосудов опухолей, что ведет к снижению плотности сосудов в тканях, что, в свою очередь, увеличивает сопротивление в периферических сосудах, что приводит к повышению артериального давления и сосудистому повреждению, а также вызывает воспалительные процессы. Исходя из этого, можно

предположить, что гипертония связана с снижением уровня физиологических проангиогенных факторов в крови и увеличением концентрации ингибиторов ангиогенеза. В другом исследовании, проведенном Chen и соавторами, было обнаружено, что повышенные уровни мочевой кислоты в крови имеют ключевое значение в развитии ГР. Повышение концентрации мочевой кислоты на 1 мг/дл значительно увеличивало риск развития ГР, что было подтверждено статистическими анализами, позволяющими оценить корреляцию между уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови и распространенностью и степенью выраженности ГР. Увеличение уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл достоверно увеличивало риск ГР на 6%.

#### Литература:

1. Жалалова Д.З., Махкамова Д.К. Мультикомпонентный подход к диагностике изменений сетчатки при артериальной гипертензии Журнал «Проблемы биологии и медицины» – 2021. №5 С – 205-211.
2. Жалалова Д.З., Махкамова Д.К. ОКТ- ангиография при оценке сосудистого русла сетчатки и хориоидеи Журнал «Проблемы биологии и медицины»– 2021. №6 С – 211-216.
3. Zhalalova D.Z. The content of endothelin and homocysteine in blood and lacrimal fluid in patients with hypertensive retinopathy Web of Scientist: International Scientific Research Journal Volume 3, ISSUE 2, February-2022, С. 958-963
4. Zhalalova D.Z. Modern aspects of neuroprotective treatment in hypertensive retinopathy Web of Scientist: International Scientific Research Journal Volume 3, ISSUE 2, February-2022, С. 949-952
5. Zhalalova D.Z. Development of classification criteria for neuroretinal ischemia in hypertension Web of Scientist: International Scientific Research Journal Volume 3, ISSUE 2, February-2022, С. 972-978
6. Жалалова Д.З. Классификационные критерии изменений сосудов сетчатки при артериальной гипертензии Журнал «Проблемы биологии и медицины» – 2022. №1 С – 50-53.
7. Жалалова Д.З. Диагностические критерии оптической когерентной томографии с функцией ангиографии при ишемических заболеваниях органа зрения на фоне артериальной гипертензии Журнал «Проблемы биологии и медицины» – 2022. №5 С – 73-78
8. Жалалова Д.З. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции в слезной жидкости у пациентов с артериальной гипертензией Журнал «Биомедицина ва амалиёт». Тошкент - 2022, Том № , №. С.
9. Жалалова Д.З. ОКТ-ангиография в оценке ретинальной и хореоретинальной микроциркуляции у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией Международный офтальмологический конгресс ИОС Ташкент 2021, С 95-96
10. Жалалова Д.З. Современные аспекты нейропротекторного лечения при гипертонической ретинопатии Журнал ТМА – 2022. № 4 С 84-87